

### **III priedas**

#### **Atitinkamų preparato informacinių dokumentų skyrių pakeitimai**

Pastaba.

Šie atitinkamų preparato informacinių dokumentų skyrių pakeitimai – tai užbaigtos kreipimosi procedūros rezultatas.

Valstybių narių kompetentingosios institucijos, prireikus, palaikydamos ryšius su referencine valstybe nare, gali vėliau atnaujinti preparato informacinius dokumentus, vadovaudamosi Direktyvos 2001/83/EB III antraštinės dalies 4 skyriuje nustatytais procedūromis.

## Atitinkamų preparato informacinių dokumentų skyrių pakeitimai

Esami preparato informaciniai dokumentai turi būti iš dalies pakeisti (prireikus atitinkamas tekstas turi būti įterptas, pakeistas kitu arba išbrauktas), kad juose pateikta informacija atitiktų formuluotę, dėl kurios buvo sutarta [pateikta toliau].

### Preparato charakteristikų santrauka

#### 4.1 Terapinės indikacijos

Indikacijos formuluotė turi būti išbraukta, o vietoj jos turi būti įterptas toliau pateiktas tekstas:

dirgliosios žarnos sindromas.

#### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

##### Dozavimas

###### *Suaugusieji*

Gydymo pradžioje – 10 lašų tris kartus per parą.

Po savaitės dozė didinama iki 20 lašų tris kartus per parą.

Jeigu gydymo pradžioje virškinimo trakto simptomai, kaip antai dujų susikaupimas žarnyne, viduriavimas, pilvo skausmas ar nemalonūs pojūčiai pilve, pasunkėja arba pasireiškia dažniau, Symbioflor *E. coli* turi būti vartojamas praskiestas vandeniu arba sumažinama jo dozė, arba lėčiau didinamas lašų skaičius.

###### *Vaikų populiacija*

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Turimi duomenys aprašyti 4.8 ir 5.1 skyriuose.

##### Vartojimo metodas

Lašai vartojami per burną valgio metu. Prireikus juos galima praskiesti vandeniu (žr. pirmiau pateiktą informaciją).

##### Gydymo trukmė

Vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti 8 savaites.

Jeigu gydymo laikotarpiu simptomai pasunkėja arba neišnyksta per 8 gydymo savaites, pacientas turi pasikonsultuoti su gydytoju.

Ilgiau kaip 8 savaites vartojamo vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas neištirti.

#### 4.3 Kontraindikacijos

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkios organinės virškinimo trakto ligos, kaip antai ūminis cholecistitas, ūminis pankreatitas, žarnų nepraeinamumas, taip pat išsekimas ir nusilpimas.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Prieš diagnozuojant dirgliosios žarnos sindromą, turi būti paneigtos organinės virškinimo trakto sutrikimų priežastys.

Ūminių karščiavimą sukeliančių ligų metu gydymas Symbioflor *E. coli* turi būti laikinai nutrauktas.

Symbioflor *E. coli* negalima vartoti taikant gydymą antibiotikais ir 5 paras po tokio gydymo pabaigos (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Jeigu pasireiškia sunkesni simptomai, pvz., ūminis viduriavimas su aukšta temperatūra ar krauju išmatose, arba viduriavimas trunka ilgiau kaip 2 paras arba pasireiškia kiti ilgiau išliekantys ar nepaaiškinami virškinimo trakto simptomai, gydymas turi būti nutrauktas ir turi būti pasikonsultuota su gydytoju.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

##### Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurie nustatyti atliekant klinikinį tyrimą (jie daugiausia pasireiškė per pirmas 4 gydymo savaites), buvo pilvo skausmas ir dilgėlinė. Paprastai šios reakcijos išnyksta per kelias dienas, net jeigu gydymas tęsiamas.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );  
dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ );  
nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ );  
retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ );  
labai retas ( $< 1/10\ 000$ ),  
dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Gali pasireikšti toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis.

##### Imuninės sistemos

##### sutrikimai

Dažnas: dilgėlinė.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnas: pilvo skausmas (įskaitant skausmą viršutinėje pilvo dalyje ir nemalonius pojūčius pilve).

Dažnis nežinomas: dujų susikaupimas žarnyne, pykinimas, viduriavimas.

### Virškinimo trakto simptomai

Jeigu gydymo pradžioje virškinimo trakto simptomai (kaip antai pilvo skausmas, dujų susikaupimas žarnyne ar viduriavimas) pasunkėja arba pasireiškia dažniau, prašom žiūrėti 4.2 skyrių dėl priemonių, kurių reikia imtis siekiant palengvinti šiuos simptomus arba jų išvengti.

### Vaikų populiacija

Atlikus neintervencinį tyrimą, kuriame dalyvavo 203 4–18 metų vaikai, nepageidaujamo poveikio nenustatyta. Remiantis farmakologinio budrumo duomenimis surinkta tik nedaug informacijos apie vaikams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas. Vis dėlto, remiantis šiais negausiais duomenimis, laikomasi nuomonės, kad šio vaistinio preparato saugumo charakteristika vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems yra panaši.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema (išsamesnė informacija pateikta toliau). *[Pildoma nacionaliniu lygmeniu.]*

## **4.9 Perdozavimas**

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Atliekant neintervencinį poregistracinį didelių dozių saugumo tyrimą su sveikais savanoriais, dviem iš penkių tiriamųjų pasireiškė nepageidaujamas poveikis. Išgėrus vieną dozę, kuri buvo iki 20 kartų didesnė nei rekomenduojama paros dozė, tiriamiesiems pasireiškė tik nesunkus ir jau žinomas, 4.8 skyriuje aprašytas nepageidaujamas poveikis.

## **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Farmakoterapinė grupė – kiti imunostimuliatoriai, viduriavimą slopinantys mikroorganizmai, ATC kodas – L03AX, A07FA.

### Veikimo mechanizmas

Veiklioji Symbioflor *E. coli* medžiaga *Escherichia coli* yra gyva bakterija, kuri yra sveikos žmogaus žarnyno floros dalis.

Atlikus *in-vitro* tyrimą, kurio metu, naudojant polimerazės grandinės reakciją, buvo tiriamas Symbioflor *E. coli* poveikis žmogaus žarnyno gleivinės epitelio ląstelėms (SW 480), nustatyta sustiprėjusi citokinų IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF ir chemokino IL-8 genų raiška.

Kokybinis poveikis genų raiškai gleivinės epitelio ląstelėse – pagrindiniuose žmogaus žarnyno imuninės funkcijos kontrolės elementuose – panašus į sukiamą natūralios, fiziologinės žarnyno floros.

Žmogaus viso kraujo pasėlio modelyje Symbioflor *E. coli* sukelia stiprų moduliuojantį poveikį fiziologiškai indukuojamai citokinų ir chemokinų sintezei ir atpalaidavimui. Apskritai, padidėja Th1 helperinių ląstelių aktyvumas, kartu slopinamos Th2 helperinės ląstelės. Kol kas nežinoma, ar šie rezultatai ir kokia apimtimi gali būti tinkami pritaikyti pacientams.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikus klinikinį tyrimą su 298 dirgliosios žarnos sindromu (DŽS) sergančiais pacientais, kurie buvo įtraukti į tyrimą pirminės priežiūros centruose, nustatyta, kad, remiantis tyrėjo atliktu visuotiniu veiksmingumo vertinimu pagal 4 balų vertinimo skalę, gydymas buvo sėkmingas arba labai sėkmingas 62,9 proc. Symbioflor *E. coli* vartojusių pacientų ir 39,4 proc. placebo vartojusių pacientų.

Gydymo veiksmingumas buvo patvirtintas naudojant dvi *post-hoc* apibrėžtas pacientų vertintas vertinamąsias baigtis, t. y. pagal paciento atliktą simptomų ir nemalonių pojūčių pilve ir pilvo skausmo vertinimą (vertinti kiekvienas iš 8 arba atitinkamai 5 su DŽS susiję simptomai). Pacientų, kurie po 8 gydymo savaitių nejuto nė vieno iš vertintų su DŽS susijusių simptomų, skaičius Symbioflor *E. coli* gydytų pacientų grupėje buvo reikšmingai didesnis, nei placebo grupėje.

Apskritai, atliekant klinikinį tyrimą, Symbioflor *E. coli* buvo gerai toleruojamas, ir, palyginus su placebo, nebuvo nustatyta jokių reikšmingų toleravimo skirtumų, susijusių su gyvybinėmis funkcijomis, kūno svoriu ir visais laboratoriniais rodikliais, kurie buvo tiriami. Vartojant Symbioflor *E. coli*, šiek tiek dažniau pasireiškė tik nesunkūs nepageidaujami reiškiniai. Pagal tyrėjo atliktą visuotinį toleravimo vertinimą šio vaistinio preparato toleravimas buvo daugiausia geras arba labai geras ir tiek Symbioflor *E. coli*, tiek placebo atveju jis buvo panašus.

Atlikus neintervencinį tyrimą, kuriame dalyvavo 203 4–18 metų vaikai, kuriems DŽS buvo diagnozuotas pagal vaikams taikomus ROM III kriterijus, tiek pagal gydytojo, tiek pagal paciento (tėvų) vertinimą bendras vaistinio preparato veiksmingumo vertinimas gydant visų 4 potipių DŽS buvo labai geras arba geras daugiau kaip 80 proc. vaikų. 12–18 metų vaikų grupėje, kurių DŽS potipis apibūdinamas kaip „skausmas + vienas kitą keičiantys viduriavimo ir vidurių užkietėjimo epizodai“, veiksmingumo vertinimas pagal gydytojo ir paciento (tėvų) vertinimus buvo prasčiausias (atitinkamai 55 arba 66 proc.).

Apskritai, tiek pagal gydytojo, tiek pagal paciento (tėvų) vertinimus, toleravimo vertinimas buvo geras arba labai geras daugiau kaip 98 proc. vaikų (taip pat žr. 4.8 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

*E. coli* bakterijos neabsorbuojamos, bet vietiškai veikia žarnyno imuninę sistemą.

Naudojant *in vitro* ekspozicijos skrandyje modelį, kuriame imituotos sąlygos, esančios žmogaus skrandyje ir klubinėje žarnoje, kai skrandis tuščiais, išgėrus 1 ml (mažiau nei 1 dozė) Symbioflor *E. coli*, buvo tiriamas gamybinės padermės *E. coli* išgyvenamumas. Šiame modelyje perėjimą per rūgščią skrandžio terpę išgyveno pakankamai *E. coli* padermės bakterijų, todėl pasiekus plonosios žarnos sąlygas, jų skaičius vėl padidėjo. Tą patį kiekį ištyrus su SHIME (žmogaus žarnyno mikrobinės ekosistemos imitaciniu, angl. *Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem*) modeliu, kuriame imituotos sąlygos, kurios būna pavartojus maisto, skrandyje žuvo mažiau bakterijų ir jų skaičius imituotose viršutinės virškinamojo trakto dalies sąlygose iš esmės nesikeitė.

Atlikus didelių dozių tyrimą (žr. 4.9 skyrių), nustatyta, kad išgėrus vieną dozę, šios konkrečios padermės *E. coli* auga žmogaus žarnyne bent kelias paras arba net kelis mėnesius.

*E. coli* bakterijos pašalinamos iš organizmo su išmatomis.

## Pakuotės lapelis

### 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant Symbioflor *E. coli*

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

#### Symbioflor *E. coli* vartoti negalima:

- jeigu yra alergija bakterijoms *Escherichia coli* arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- sergant sunkiomis organinėmis virškinamojo trakto ligomis, kaip antai ūminiu tulžies pūslės uždegimu ar kasos uždegimu, arba esant žarnų nepraeinamumui;
- labai smarkiai sumažėjus kūno svoriui arba esant itin mažam kūno svoriui dėl prastos mitybos (esant nusilpimui, išsekimui).

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Symbioflor *E. coli*.

Prieš diagnozuodamas dirgliosios žarnos sindromą, jūsų gydytojas turi paneigti organines virškinimo trakto sutrikimų priežastis.

Nevartokite Symbioflor *E. coli*, susirgę ūmine liga, kuri sukelia karščiavimą.  
Laikinais nutraukite gydymą šiuo vaistu.

Nevartokite Symbioflor *E. coli*, kai Jums taikomas gydymas antibiotikais ir 5 paras po tokio gydymo pabaigos (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Pasitarkite su gydytoju ir nutraukite gydymą, jeigu jums pasireiškia sunkesni simptomai, pvz., ūmus viduriavimas su aukšta temperatūra ar krauju išmatose, arba viduriavimas trunka ilgiau kaip 2 paras arba pasireiškia kiti ilgiau išliekantys ar nepaaiškinami virškinimo trakto simptomai.

### **Kiti vaistai ir Symbioflor *E. coli***

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Antibiotikai gal slopinti *Escherichia coli* bakterijas ir taip sumažinti šio vaisto veiksmingumą.

### **Symbioflor *E. coli* vartojimas su maistu ir gėrimais**

Lašus reikia gerti valgio metu (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Symbioflor *E. coli*“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nors nėra jokių žinių apie žalingą Symbioflor *E. coli* poveikį dar negimusiems kūdikiams, nėštumo ir žindymo laikotarpiu šių lašų reikia vartoti tik gydytojui atidžiai įvertinus šio vaisto naudos ir rizikos santykį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Symbioflor *E. coli* gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **3 skyrius. Kaip vartoti Symbioflor *E. coli***

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Gydymo pradžioje suaugusieji turi vartoti per burną po 10 lašų tris kartus per parą valgio metu. Po savaitės padidinkite dozę iki 20 lašų tris kartus per parą.

Jeigu gydymo pradžioje virškinimo trakto simptomai, kaip antai dujų susikaupimas žarnyne, viduriavimas, pilvo skausmas ar nemalonūs pojūčiai pilve, pasunkėja arba pasireiškia dažniau, Symbioflor *E. coli* turi būti vartojamas praskiestas vandeniu arba turi būti sumažinama jo dozė, arba lėčiau didinamas lašų skaičius.

Vaistą rekomenduojama vartoti 8 savaites.

Jeigu gydymo laikotarpiu simptomai pasunkėja arba neišnyksta per 8 gydymo savaites, pasikonsultuokite su gydytoju.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Rekomendacijų dėl vaisto dozavimo pateikti negalima, nes saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neiširti.

Prieš vartojant, Symbioflor *E. coli* reikia gerai suplakti. Dėl to tirpalas šiek tiek susidrums.

Symbioflor *E. coli* sudėtyje nėra konservantų, todėl netinkamai vartojant šį vaistą lengva užteršti. To galima išvengti buteliuką atidarant tik trumpam, kai šis vaistas vartojamas, ir atsargiai jį lašinant. Nelieskite lašintuvo. Dėl didelio Symbioflor *E. coli* paviršiaus įtempimo neįmanoma visiškai išvengti problemų, susijusių su tirpalo lašėjimu pradedant ir nustojus jį lašinti. Norint pradėti lašinti tirpalą, apverstą buteliuką reikia truputį pakreipti ir šiek tiek patapšnoti dugną pirštu. Lašėjimo greitį galima koreguoti keičiant buteliuko pakreipimo kampą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Symbioflor *E. coli* dozę**

Nėra būtina imtis jokių priemonių.

### **Pamiršus pavartoti Symbioflor *E. coli***

Pamiršus suvartoti dozę, negalima vartoti dvigubos dozės, toliau vartokite paskirtą vaisto dozę.

### **Nustojus vartoti Symbioflor *E. coli***

Nėra būtina imtis jokių ypatingų priemonių. Prireikus pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

#### **4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis**

Toliau pateikiamą tekstą reikia įterpti vietoj esamo šio skyriaus teksto.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali pasireikšti toliau nurodyti nepageidaujami reiškiniai.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 10):

- pilvo skausmas (įskaitant skausmą viršutinėje pilvo dalyje ir nemalonius pojūčius pilve);
- dilgėlinė.

Paprastai šios reakcijos pasireiškia per pirmas 4 gydymo savaites ir išnyksta per kelias dienas, net jei gydymas tęsiamas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- dujų sukaupimas žarnyne;
- pykinimas;
- viduriavimas.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema: *[pildoma nacionaliniu lygmeniu.]*

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.